

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ 1G/2G-1607 ГЕНА МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-1 НА РОЗВИТОК ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК

ІЗ РІЗНИМИ ФАКТОРАМИ ЇЇ РИЗИКУ

Сумський державний університет (м. Суми)

Представлену роботу виконано у рамках науково-дослідної теми «Патологічне значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку найпоширеніших патологічних процесів і хвороб людини», № держ. реєстрації 0114U006297.

Вступ. Важливим завданням збереження репродуктивного здоров'я жінок є пошук прогностичних індикаторів розвитку доброякісних новоутворень міометрія, зокрема, лейоміоми матки (ЛМ). ЛМ зустрічається у 20-40% жінок, при чому останнім часом значно збільшилась її частота у жінок молодого віку, що визначає соціальну значущість даної патології. Клінічні ускладнення ЛМ – маткові кровотечі, перекрути ніжки пухлини, швидкий ріст, порушення функцій навколишніх тканин і органів – часто призводять до тривалого безпліддя [1].

Патогенез швидкого і багатовузлового росту ЛМ є мультифакторним і вивчений недостатньо. Тому актуальним є пошук нових біологічних маркерів раннього прогнозу захворювання та його ускладнень [7]. Зокрема, доречним є дослідження регуляції процесів ремоделювання сполучної тканини – ключового фактора прогресії пухлин.

Ремоделювання і розпад колагенового матриксу тканин здійснюється при активній участі матриксних металопротеїназ (ММР). ММР – сімейство позаклітинних цинк-вмісних протеїназ, що залучені до ангіогенезу пухлин та контролю росту новоутворень, в тому числі й ЛМ. Різні генні варіанти ММР можуть розрізнятися за рівнями продукції білків-ферментів [2, 14]. ММР-1 (також відома як інтестиціальна колагеназа, колагеназа хребта, фібробластів і колагеназа I) синтезується фібробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, ендотеліальними клітинами і остеобластами. Фермент бере участь у деградації колагенових ниток у процесі ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Функціонування ММР-1 може залежати від різних факторів, в тому числі й від структури гена, що кодує білок. Сьогодні відомо понад 355 поліморфізмів гена ММР-1. Найбільш вивченим є поліморфізм інсерцій/делецій гуаніну промоторної ділянки – 1G/2G-1607. Наявність 2G-1607 створює додатковий сайт для транскрипційного фактора Ets і веде до посилення продукції про-ММР-1 [15]. Встановлено, що посилена експресія ММР-1 відіграє важливу роль у процесі метастазування пухлин.

Дані щодо розподілу алельних варіантів гена ММР-1 у жінок із лейоміомою матки в українській популяції відсутні.

Мета дослідження – встановити частоту генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена ММР-1 у хворих із лейоміомою матки, беручи до уваги ряд факторів ризику розвитку гіперпластичних процесів репродуктивної системи жінки, таких як запальні захворювання додатків матки та синдром кістозно-змінених яєчників (синдром Штейна-Левенталю).

Об'єкт і методи дослідження. При виконанні роботи проведено клінічне обстеження 108 пацієнток віком від 26 до 60 років (середній вік $47,82 \pm 6,6$ роки), що лікувалися з приводу даної патології в гінекологічних відділеннях Путивльської та Конотопської ЦРЛ, міських лікарень №1 та №5 м. Сум, Обласного перинатального центра. В усіх жінок вивчено акушерсько-гінекологічний, соматичний та сімейний анамнези. Виконана кольпоскопія та Pap-тест. Для виявлення екстрагенітальної патології жінки проконсультовані терапевтом, ендокринологом та невропатологом. Усім пацієнткам було зроблено УЗД із використанням трансабдомінальних та трансвагінальних конвексних датчиків частотою 3,5 та 5 МГц.

При оцінці анамнестичних даних було встановлено, що у 84 (77,8%) жінок пухлина вперше була виявлена під час профілактичного огляду. У великої кількості жінок була симптомна лейоміома, що проявлялася гіперполіменореєю (67,7%), метрорагіями (50,9%), швидким темпом росту пухлини (36,1%), порушенням функцій суміжних органів і біллю в області таза (71,3%), що потребувало хірургічного лікування в 47,2% випадків. Морфологічне дослідження з метою підтвердження наявності гіперпластичного процесу в матці було проведено у 51,9% жінок за показниками скарг та даних УЗД. У 35 (32,4%) – лейоміома матки була без клінічних проявів. За даними анамнезу, середній вік жінок у яких вперше діагностовано пухлину, дорівнював $42,65 \pm 6,4$ роки, розмір пухлини при первинному виявленні – $7,34 \pm 2,1$ тижні.

У роботі використовувалась гістологічна класифікація ВООЗ пухлин тіла матки [6]. Інтрамуральна локалізація міоматозних вузлів виявлена у 65 (60,2%) хворих, субсерозна – у 32 (29,6%) і субмукозна – в 11 (10,2%) жінок. Загалом лейоміома I типу була відмічена у 60 (55,6%) пацієнток; II типу – у 24 (22,2%)

хворих; III типу – у 8 (7,4%), IV типу – у 16 (14,8%) пацієнток. Швидкий ріст пухлини спостерігався у 39 (36,1%) пацієнток, повільний – у 69 (63,9%). Із гінекологічних захворювань досить часто лейоміому матки супроводжував аденоміоз, що спостерігався у 56 (51,9%) хворих. Доброякісні пухлини яєчників (кісти) виявлені у 34 (31,5%) обстежених хворих. Синдром Штейна–Левенталя в репродуктивному віці було зафіксовано у 37 (34,3%) жінок основної, та 22 (26,2%) жінок контрольної групи. Запальні хвороби додатків матки в анамнезі виявлено у 77 (71,3%) жінок з ЛМ та серед 32 (38,1%) жінок контрольної групи.

Групу популяційного контролю склали 84 жінки без лейоміоми матки, що проходили обстеження в Конотопській ЦРЛ ім. акад. М. Давидова у зв'язку з лікуванням екстрагенітальної патології.

Визначення 1G/2G-1607 поліморфізму (rs 1799750) гену MMP-1 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції із наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в 2,5% агарозному гелі.

Для генотипування венозну, кров набирали у стерильних умовах в моновети, об'ємом 2,7мл. з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstent», Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморозували і зберігали при температурі – 20°C. ДНК із неї виділяли, використовуючи набори «Изоген» (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт 1G/2G –1607 поліморфізму в промоторі гена MMP-1, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) 5'TGACTTTTAAACATAGTCTATGTTCA 3' і зворотнього (antisense) 5' TCTTGGATTGATTGAGATAAGTCATAGA 3'. Для ампліфікації брали 50–100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5–кратного PCR–буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 1,0 ОД Taq– полімерази, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації: денатурація – 94°C (50с), гібридизація праймерів 62,5°C (45с), елонгація 72°C (1хв.) разом 30 циклів. Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C упродовж 18 годин з 3 ОД рестриктази AluI у буфері Tango такого складу: 3,3 мМ трис–ацетату (рН 7,9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0,1 мг/мл альбуміну. Якщо в –1607–й позиції гена MMP-1 не містився додатковий один гуанін, ампліфікат, що складався з 269 пар основ, розщеплювався рестриктазою AluI на два фрагменти 241 і 28 пар основ. У разі присутності додаткового гуаніну, сайт рестрикції для AluI втрачався і візуалізувався один фрагмент завдовжки 269 пар основ. Ампліфікати одержаного фрагменту гена MMP-1 після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій, горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 35 хв. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS–17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 критерієм. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати досліджень та їх обговорення. Генотипування хворих з лейоміомою та пацієнтів контрольної групи за поліморфізмом 1G/2G–1607 гена

Таблиця 1

Зв'язок 1G/2G поліморфізму гена MMP1 з розвитком лейоміоми матки

Генотип	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
1G/1G	15 (17,8)	9 (8,3)
1G/2G	44 (52,4)	51 (47,2)
2G/2G	25 (29,8)	48 (44,5)
$\chi^2 = 6,362$; $P = 0,042$		

Таблиця 2

Аналіз ризику ЛМ залежно від генотипу за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP1 (метод логістичної регресії)

Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95% CI для OR нижній	95% CI для OR верхній
1G/2G	0,658	0,469	1,970	0,160	1,932	0,770	4,845
2G/2G	1,163	0,488	5,670	0,017	3,200	1,228	8,336

Примітка: порівняння проводилося відносно гомозигот за алелем (1G); CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значимість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал.

MMP-1 дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються певні варіанти цього гена, а також порівняти їх між групами загалом і відповідними підгрупами, утвореними за наявності і відсутності відомих факторів ризику лейоміоми, таких як запальні захворювання додатків матки та синдром кістозно–змінених яєчників.

У таблиці 1 наведено частоту трьох алельних варіантів гена за вивченим SNP у групах пацієнтів, що були об'єктом порівняння. Так, встановлено, що розподіл пацієнтів за 1G/2G-1607 поліморфізмом відрізняється у хворих на лейоміому матки і в контролі. У жінок з лейоміомою співвідношення 1G/1G, 1G/2G і 2G/2G генотипів становило 8,3%, 47,2%, 44,5%, а у пацієнток контрольної групи 17,8%, 52,4%, 29,8% відповідно ($P = 0,042$). За даними методу логістичної регресії ризик розвитку ЛМ у жінок з генотипом 2G/2G був вищим, якщо порівняти з носіями генотипу 1G/1G (табл. 2).

Поділ пацієнтів за наявністю або відсутністю в анамнезі запальних хвороб додатків матки змішаної етіології (табл. 3), що проявлялися сальпінгоофоритами та гідросальпінксами, вказав на істотну відмінність в розподілі частот алельних варіантів 1G/2G-1607 поліморфізму між хворими на ЛМ і пацієнтками контрольної групи лише серед жінок із хронічним запаленням маткових труб та яєчників ($P = 0,023$).

Аналіз частоти генотипів за вивченим SNP у пацієнток з наявністю в репродуктивному віці синдрому Штейна–Левенталя (табл. 4), який характеризується склерокістозом яєчників (СКЯ), показав істотні відмінності між хворими на ЛМ і пацієнтками контрольної групи тільки серед осіб, що мали симптоми склерокістоза яєчників ($P = 0,009$).

Поліморфізм інсерцій/делецій гуаніну (1G/2G–1607) локалізований у промоторній ділянці гена MMP-1. Доведено, що він впливає на рівень транскрипції даного гена: промотор з інсерціями 2G має

Таблиця 3
Розподіл частоти осіб різних генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у контрольній групі та у хворих із ЛМ залежно від наявності запальних хвороб додатків матки

Генотип	Наявність запалення		Відсутність запалення	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
1G/1G	5 (15,6)	4 (5,2)	10 (19,2)	5 (16,1)
1G/2G	19 (59,4)	34 (44,2)	25 (48,1)	17 (54,8)
2G/2G	8 (25,0)	39 (50,6)	17 (32,7)	9 (29,0)
	$\chi^2=7,504; P=0,023$		$\chi^2=0,362; P=0,834$	

Примітка: n – кількість осіб; P – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ЛМ.

Таблиця 4
Розподіл частоти осіб різних генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у контрольній групі та у хворих із ЛМ залежно від наявності склерокістоза яєчників (СКЯ) у репродуктивному віці

Генотип	Наявність СКЯ		Відсутність СКЯ	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
1G/1G	8 (36,4)	2 (5,4)	7 (11,3)	7 (9,8)
1G/2G	8 (36,4)	19 (51,4)	36 (58,1)	32 (45,1)
2G/2G	6 (27,3)	16 (43,2)	19 (30,6)	32 (45,1)
	$\chi^2=9,422; P=0,009$		$\chi^2=2,954; P=0,228$	

Примітка: n – кількість осіб; P – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ЛМ.

більш високу транскрипційну активність, ніж варіант промотору 1G.

Одержані нами результати свідчать про те, що існують істотні відмінності в розподілі генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMP-1 між хворими з ЛМ та пацієнтками контрольної групи. Ці відмінності

зокрема є характерними для жінок із хронічними запальними хворобами додатків в анамнезі та наявністю кістозних змін в яєчниках у період активного репродуктивного віку.

Переважаюча кількість робіт, у яких вивчалася роль генетичного поліморфізму гена MMP-1 присвячена різним формам рака, захворюванням легенів, проблемам шкіри і кісткової тканини [8, 12, 14]. Частіше описується зв'язок поліморфізмів MMP-1 з онкологічними хворобами [10, 13, 15]. Виявлені асоціації 1G/2G-1607 поліморфізму з патологічними процесами жіночої репродуктивної системи [3, 9]. Проте таких досліджень обмаль. Так, китайські вчені Kang S. et al. довели, що ризик розвитку гіперпластичних процесів репродуктивної системи жінок у носіїв 2G/2G алеля суттєво зростає порівняно з пацієнтками, що мають 1G/1G та 1G/2G генотипи [11].

Кулагіна Н. В. і Морозова О. Б. довели, що у жінок Росії – носіїв 2G/2G генотипу ризик виникнення лейоміоми матки є високим. Російські вчені отримали результати, що свідчать про високу частоту генотипу 1G/1G у групі жінок, які перебували в менопаузі і мали за даними анамнезу клінічно неактивний перебіг захворювання. Ці висновки вказують на протективну роль 1G алелю у розвитку клінічно значущих форм лейоміоми матки. Відповідно, виявлення алелю 2G гена MMP-1 у гомозиготній або гетерозиготній формі пов'язано з підвищеним ризиком швидкого росту пухлини [4, 5].

Висновки. Результати виконаних нами досліджень показали, що у представників української популяції існує зв'язок між поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMP-1 і розвитком лейоміоми матки. Особи з генотипом 2G/2G мають більшу ймовірність розвитку ЛМ, ніж носії 1G-алелю. Цей зв'язок виявляє себе і у групі жінок, які мають порушення функції додатків матки запального характеру та кістозно-змінену структуру яєчників.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи важливе значення MMP-1 у патогенезі лейоміоми матки наступні дослідження будуть присвячені вивченню впливу інших факторів ризику (порушення менструальної та дітородної функції, неадекватна контрацепція, статеві інфекції) у осіб з різними генотипами за 1G/2G-1607 поліморфізмом.

Література

1. Айламазян Э. К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. Практическое руководство для врачей / Э. К. Айламазян [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2007 – С. 276–284.
2. Должиков А. А. Молекулярно-генетические факторы прогноза гладкомышечных новообразований матки: роль матричных металлопротеиназ / А. А. Должиков, М. И. Чурносков, С. П. Пахомов [и др.] / НИУ БелГУ // Человек и его здоровье. – 2012. – №2. – С. 138–146.
3. Коган Е. А. Роль ростовых факторов в развитии разных гистологических типов лейомиомы матки / Е. А. Коган, В. Е. Игнатова, Т. Н. Рухадзе [и др.] // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, №3. – С. 34–38.
4. Кулагина Н. В. Роль генного полиморфизма генов MMP-1 и PAI-1 в прогнозе развития гиперпластических процессов в миометрии / Н. В. Кулагина, Е. Б. Морозова, А. Б. Чухловин, А. А. Тотолян // Материалы VII Российского форума «Мать и Дитя». – М., 2005. – С. 422–423.
5. Морозова Е. Б. Ассоциация промоторных генотипов MMP-1 и PAI-1 с патологией клеточной пролиферации у больных с лейомиомой матки / Е. Б. Морозова, А. Б. Чухловин, Н. В. Кулагина [и др.] // Молекулярная медицина. – 2006. – №1. – С. 52–58.
6. НАКАЗ МОЗ України №582 від 15. 12. 2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
7. Тихомиров А. Л. Этиология и патогенез лейомиомы матки – факты, гипотезы, размышления / А. Л. Тихомиров, В. Н. Серов, Е. В. Жаров, Д. М. Лубнин // Журнал акуш. – гинек. – 2006. – №3. – С. 3–8.

8. Barlas I. O. Association of (-1607) 1G/2G polymorphism of matrix metalloproteinase-1 gene with knee osteoarthritis in the Turkish population (knee osteoarthritis and MMPs gene polymorphisms) / I. O. Barlas, M. Sezgin, M. E Erdal, G. Sahin [et al.] // Rheumatol. Int. – 2009. – Vol. 29, №4. – P. 383–388.
9. Dviri M. Increased matrix metalloproteinases-1, -9 in the uterosacral ligaments and vaginal tissue from women with pelvic organ prolapse / M. Dviri, E. Leron, J. Dreiherr, M. Mazor [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 113–117.
10. Ju W. Promoter polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and risk of cervical cancer in Korean women / W. Ju, S. Kang, J. W. Kim [et al.] // Cancer Lett. – 2005. – Vol. 217, №2. – P. 191–196.
11. Kang S. Single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinases promoter is associated with susceptibility to endometriosis and adenomyosis / S. Kang, Y. Wang, J. H. Zhang [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2005. – Vol. 40, №9. – P. 601–604.
12. Lepetos P. Association of MMP-1 –1607 1G/2G (rs1799750) polymorphism with primary knee osteoarthritis in the Greek population / P. Lepetos, A. Pampanos, E. Kanavakis [et al.] // J. Orthop. Res. – 2014. – Vol. 32, №9. – P. 1155–1160.
13. Li Y. Association of single nucleotide polymorphism in matrix metalloproteinases promoter with susceptibility to ovarian cancer / Y. Li, Y. Wang, S. Kang, J. H. Zhang [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2005. – Vol. 40, № 7. – P. 472–475.
14. Nagase H. Matrix metalloproteinases / H. Nagase, F. Woessner // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 21491–21494.
15. Rutter J. L. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription / J. L. Rutter, T. I. Mitchell, G. Buttice [et al.] // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 5321–5325.
16. Ye S. Invasiveness of cutaneous melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism / S. Ye, S. Dhillon, S. J. Turner // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 1296–1298.

УДК 618. 14-006

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ 1G/2G-1607 ГЕНА МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-1 НА РОЗВИТОК ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК З РІЗНИМИ ФАКТОРАМИ ЇЇ РИЗИКУ

Савченко І. М., Гарбузова В. Ю.

Резюме. Наведено результати визначення поліморфізму 1G/2G-1607 гена матриксної металопротеїнази-1 у 108 жінок з лейоміомою матки (ЛМ) і 84 жінок без вказаної патології (контрольна група). Встановлено, що у жінок з ЛМ співвідношення генотипів 1G/1G, 1G/2G і 2G/2G генотипів становило 8,3%, 47,2%, 44,5%, а у пацієнток контрольної групи 17,8%, 52,4%, 29,8% відповідно (P=0,042 за χ^2 -критерієм Пірсона). Ризик розвитку ЛМ у жінок з генотипом 2G/2G вищий, ніж у носіїв генотипу 1G/1G. Таким чином, існує зв'язок між 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 і розвитком ЛМ. Цей зв'язок зокрема є характерним для жінок з хронічними запальними хворобами додатків в анамнезі (P=0,023) та наявністю кістозних змін в яєчниках в період активного репродуктивного віку (P=0,009).

Ключові слова: матриксна металопротеїназа-1, однонуклеотидний поліморфізм, лейоміома матки, яєчник, сальпінгоофорит.

УДК 618. 14-006

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 1G/2G-1607 ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 НА РАЗВИТИЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФАКТОРАМИ ЕЁ РИСКА

Савченко И. Н., Гарбузова В. Ю.

Резюме. Приведены результаты определения полиморфизма 1G/2G гена матриксной металлопротеиназы-1 у 108 женщин с лейомиомой матки (ЛМ) и 84 женщин без указанной патологии (контрольная группа). Установлено, что у женщин с ЛМ соотношение 1G/1G, 1G/2G и 2G/2G генотипов составляло 8,3%, 47,2%, 44,5%, а у пациенток контрольной группы – 17,8%, 52,4%, 29,8% соответственно (P=0,042 по χ^2 -критерию Пирсона). Риск развития ЛМ у женщин с генотипом 2G/2G выше, чем у носителей генотипа 1G/1G. Таким образом, существует связь между 1G/2G-1607 полиморфизмом гена MMP-1 и ЛМ. Эта связь в частности характерна для женщин с хроническими воспалительными заболеваниями придатков в анамнезе (P=0,023) и наличием кистозных изменений в яичниках в период активного репродуктивного возраста (P=0,009).

Ключевые слова: матриксная металопротеиназа-1, однонуклеотидный полиморфизм, лейомиома матки, яичник, сальпінгоофорит.

UDC 618. 14-006

Analysis of the Impact of Polymorphism of the 1G/2G Gene of the Matrix Metalloproteinase – 1 on the Progression of Leiomyoma in Women with Various Risk Factors

Savchenko I. M., Garbuzova V. Yu.

Abstract. Introduction. Zn-containing matrix metalloproteinase of the 1st type (MMP-1) is the main among collagenases that play a key role in the pathogenesis of leiomyoma. Active remodeling of the extracellular matrix is predictably unfavorable factor for women with neoplastic processes. The polymorphism of MMP – 1 gene might be closely connected with the contraction and further progression of this pathology.

Purpose. To define the frequency of genotypes by polymorphism of the 1G/2G-1607 gene MMP1 in patients diagnosed with the uterine leiomyoma (LM) with its different risk factors.

Materials and Methods. We have used venous blood of 108 women diagnosed with leiomyoma, the age of which ranged from 26 to 60 years (average age was $47,82 \pm 6,6$ years). The control group consisted of 84 women the absence of leiomyoma in which was confirmed by anamnestic, ultrasound and gynecological examinations data.

Women with leiomyoma and patients from the control group, depending on the presence of significant risk factors, were divided into sub-groups (a) by the presence of inflammatory processes of the uterine appendages (salpingoophoritis), (b) by the presence of the altered ovarian cystic syndrome in the reproductive age.

The 1G/2G-1607 detection of the MMP-1 gene polymorphism was conducted with the help of polymerase chain reaction method with further restriction fragments length analysis while allocating them by electrophoresis in agarose gel. The AluI restriction enzyme was used for the restriction analysis. Statistical data processing was carried out with the help of SPSS-17 software package. In addition, the differences were determined by χ^2 criterion. Values with $P < 0,05$ were accepted as accurate.

Results. Genotyping of patients with leiomyoma and women from the control group by 1G/2G of the MMP-1 gene polymorphism, allowed to determine the frequency with which certain variants of these gene occur and also compare them across groups in general and by the women's body weight. The comparison of different frequency of 1G/2G variants in patients from the main and control group showed that ratio of genotypes 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G in the group of patients diagnosed with leiomyoma was 8,3%, 47,2%, 44,4%, accordingly, while in the control group the ratio was 17,9%, 52,4%, 29,8%. The P index defined by χ^2 Pearson criterion was equal to 0,042 and proved the statistically determined difference in the distribution of allelic variants of the MMP-1 gene by promoter polymorphism in patients with leiomyoma and women without this disease.

Division of patient by inflammatory processes of the uterine appendages with mixed etiology, which was shown through salpingoophoritis and hydrosalpinx, allowed to define a significant difference in the allocation frequency of allelic variants 1G/2G polymorphism in patients diagnosed with LM and those of the control group only in women with chronic inflammation of the fallopian tubes and ovaries ($P = 0,023$).

Analysis of the genotypes frequency by the studied SNP in patients diagnosed with the Stein-Leventhal syndrome in the reproductive age, which is characterized by sclerocystic disease of the ovary, showed essential difference between patients with LM and those of the control group with the polycystic ovarian syndrome symptoms ($P = 0,009$).

Conclusion. The results of the study show that there is a connection between 1G/2G polymorphism and LM progression. This connection can be easily traced in women with salpingo-oophoritis and cystically changed ovary structure.

Keywords: matrix-metaloproteinaza-1, single nucleotide polymorphism, leiomyoma, ovaries, salpingo-oophoritis.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 18. 09. 2014 р.